



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.14
文章编号: 2095-1264(2023)02-0214-06

晚期非小细胞肺癌患者血浆 cfDNA 浓度与化疗有效性及生存预后的相关性研究

邓成凤

(四川绵阳四〇四医院 肿瘤科, 四川 绵阳, 621000)

摘要: **目的** 探究血浆游离 DNA(cfDNA)水平与晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者化疗有效性及生存预后的关系。**方法** 选取本院 2015 年 1 月—2018 年 1 月诊治的 148 例晚期 NSCLC 患者进行研究,所有患者均接受化疗,根据临床化疗效果将其分为有效组(40 例)和无效组(108 例)。分析患者一般资料构成及其与化疗疗效的关系;比较不同疗效患者的血浆 cfDNA 水平;分析化疗前血浆 cfDNA 水平与患者临床特征的关系;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析血浆 cfDNA 水平与患者预后的关系;采用 COX 回归分析晚期 NSCLC 患者预后的影响因素。**结果** 无吸烟史晚期 NSCLC 患者化疗效果高于有吸烟史晚期 NSCLC 患者($P<0.05$)。化疗后,148 例晚期 NSCLC 患者化疗有效率为 27.03%(40/148)。化疗后,有效组患者血浆 cfDNA 水平明显低于化疗前及无效组患者($P<0.05$);化疗前血浆 cfDNA 水平与晚期 NSCLC 患者吸烟史、肿瘤大小、淋巴结转移相关($P<0.05$)。血浆 cfDNA 水平 $<0.23 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 组患者化疗后 24 个月的生存率明显高于血浆 cfDNA 水平 $\geq 0.23 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 组($P<0.05$);血浆 cfDNA 水平是晚期 NSCLC 化疗患者预后的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 血浆 cfDNA 有望成为评估晚期 NSCLC 患者化疗疗效及预后的有效参考指标。

关键词: 晚期;非小细胞肺癌;游离 DNA;化疗;有效性;预后

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Study on the relationship of the plasma cfDNA levels with the efficacy of chemotherapy and the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer

DENG Chengfeng

(Department of Oncology, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, 621000, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of the plasma cell-free DNA (cfDNA) levels with the efficacy of chemotherapy and the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** Between January 2015 and January 2018, 148 patients with advanced NSCLC treated in our hospital were selected for the study. All the patients were treated with chemotherapy, and the chemotherapy efficacy of all patients were recorded. According to the clinical chemotherapy effect, the patients were divided into effective group (40 cases) and ineffective group (108 cases). The relationship between the general data and chemotherapy efficacy in patients with advanced NSCLC was analyzed. The plasma cfDNA levels of patients were compared between groups with different curative effects. The relationship between the plasma cfDNA levels before chemotherapy and the clinical characteristics of patients with advanced NSCLC was analyzed. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the plasma cfDNA levels and the prognosis of patients with advanced NSCLC. COX regression was used to analyze the prognostic factors of patients with advanced NSCLC. **Results** The chemotherapy effect of advanced NSCLC patients without smoking history was better than that of advanced

作者简介:邓成凤,女,主治医师,研究方向:晚期肺癌化疗、靶向治疗。

NSCLC patients with smoking history ($P<0.05$). After chemotherapy, the effective rate of 148 patients with advanced NSCLC was 27.03% (40/148). And the level of cfDNA in the effective group was significantly lower than that before chemotherapy and that in the ineffective group after chemotherapy ($P<0.05$). The level of cfDNA before chemotherapy was correlated with smoking history, tumor size and lymph node metastasis in patients with advanced NSCLC ($P<0.05$). The 24-month survival rate in the group with plasma cfDNA level $<0.23 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ was significantly higher than that in the group with plasma cfDNA level $\geq 0.23 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ ($P<0.05$). The cfDNA level was an independent prognostic factor in patients with advanced NSCLC after chemotherapy ($P<0.05$). **Conclusion** Plasma cfDNA is expected to be an effective reference index for the evaluation of chemotherapy efficacy and prognosis in patients with advanced NSCLC.

Keywords: Advanced stage; Non-small cell lung cancer; Cell-free DNA; Chemotherapy; Efficacy; Prognosis

前言

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肿瘤科常见的肺癌类型, 其起病隐匿, 早期无特异性症状, 患者发现就医时多为晚期, 此时已错失手术治疗的时机, 以铂类为基础的联合化疗成为治疗晚期 NSCLC 患者的重要手段^[1-2]。目前, 临床多通过复查计算机断层扫描 (computed tomography, CT)、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 评估癌症患者的治疗情况, 但一些生物标志物也可用于监测晚期 NSCLC 患者的疗效^[3-4]。既往研究显示, 游离 DNA (cell-free DNA, cfDNA) 在宫颈癌患者血清中水平显著升高, 有望成为诊断、评估宫颈癌预后的生物学指标^[5]。但血浆 cfDNA 水平与晚期 NSCLC 患者化疗有效性、预后的关系鲜有报道。基于此, 本研究通过探究晚期 NSCLC 患者血浆 cfDNA 水平与化疗疗效及预后的相关性, 以期为临床评估患者预后提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取本院 2015 年 1 月—2018 年 1 月收治的 148 例晚期 NSCLC 患者为研究对象, 其中男 71 例, 女 77 例; 年龄 44~81 岁, 平均年龄 (65.27±10.48) 岁, <65 岁 84 例, ≥ 65 岁 64 例; 有吸烟史 88 例, 无吸烟史 60 例; 腺癌 115 例, 鳞癌 33 例; 化疗前血浆 cfDNA 水平 $<0.23 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 59 例, $\geq 0.23 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 89 例。

诊断标准: 根据文献有关晚期 NSCLC 判定标准^[6] 进行诊断。纳入标准: (1) 晚期患者均符合 NSCLC 诊断标准, 经细胞学、组织病理学诊断确定; (2) TNM 分期: 患者属于 III C/IV A 期, 多数患者存在双肺/骨/脑转移; (3) 所有患者对本次研究药物均无禁忌证; (4) 所有患者临床检查资料均完整。排除标准: (1) 合并严重肝肾功能障碍、严重心血管系统

疾病、精神疾病、其他恶性肿瘤者; (2) 病理诊断不明确者; (3) 研究中失访者。

所有受试者及其家属均签署知情同意书, 本研究符合《赫尔辛基宣言》, 获得本院伦理委员会审核、批准后实施。

1.2 主要试剂 cfDNA 提取试剂盒 (货号: E0101) 购于广州吉赛生物科技股份有限公司, SYBR Green I (货号: C0127) 购于上海宝曼生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 化疗方法 所有患者首选治疗方案为 NCCN 指南推荐的含铂类联合化疗方案, 其中 TP 方案 75 例 [紫杉醇 (PTX) $150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; 顺铂 (DDP) $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1~d3, 21 d 为 1 个周期], AP 方案 45 例 (培美曲塞 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; DDP $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1~d3, 21 d 为 1 个周期), DP 方案 28 例 (多西他赛 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1; DDP $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1~d3, 21 d 为 1 个周期)。每 6 周对所有患者进行胸部、腹部 CT 检查, 记录病灶范围及大小。对所有患者进行为期 24 个月的随访, 随访时间从开始化疗至 2020 年 1 月 30 日或患者死亡。

1.3.2 疗效评价 以头部 CT、骨扫描、胸腹部 CT 扫描为依据, 根据 RECIST 1.1 版实体瘤疗效评价标准判定化疗有效性^[7]。完全缓解 (complete response, CR): 化疗后, 患者靶病灶完全消失, 并维持 1 个月以上; 部分缓解 (partial response, PR): 化疗后, 患者靶病灶最大直径总和缩小 $>30\%$, 并维持 1 个月以上; 疾病稳定 (stable disease, SD): 化疗后, 患者靶病灶直径略有缩小, 但未达 PR 水准, 或靶病灶最大直径总和增加 $\leq 20\%$; 疾病进展 (progressive disease, PD): 化疗后, 患者靶病灶最大直径总和增加 $>20\%$, 或出现新病灶。化疗总有效率 = (CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。根据化疗效果, 将 CR、PR 患者纳入有效组, SD、PD 患者纳入无效组。

1.3.3 样本收集 分别于化疗前和化疗 2 个疗程后采集所有患者的清晨空腹肘关节静脉血 4~5 mL, 保

存于含枸橼酸钠的抗凝管中,4 h 内以 $2\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 8 min,取上清液置于离心管中,以 $8\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 2 min 去除有形细胞沾染,取上清液(即血浆)保存于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中,4 h 内完成检测。

1.3.4 血浆 cfDNA 水平检测 取适量血浆样本,按照 cfDNA 提取试剂盒说明书提取血浆 cfDNA,取适量血浆 cfDNA 置于透明载板上,添加 SYBR Green I 荧光染料,混匀,采用紫外与可见光成像分析系统进行分析,激发波长为 345 nm、吸收波长为 500 nm。根据标准含量 DNA 发光强度计算回归方程,将不同血浆样本的发光强度代入回归方程,计算血浆 cfDNA 含量。

1.4 统计学方法

本研究实验数据均使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。正态

分布计量资料均采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)形式描述,血浆 cfDNA 水平两组间比较采用独立样本 *t* 检验;化疗前后血浆 cfDNA 水平组内比较采用非配对 *t* 检验。计数资料采用“例(%)”表示,组间比较行卡方检验;以 Kaplan-Meier 曲线法分析血浆 cfDNA 水平与患者预后的关系;采用 COX 回归分析法分析患者预后的影响因素。

2 结果

2.1 患者一般资料构成及其与化疗疗效的关系 与有吸烟史患者相比,无吸烟史患者化疗更为有效($P<0.05$);患者性别、年龄、组织类型与化疗疗效无显著相关性($P>0.05$)(表 1)。

表 1 患者一般资料构成及其与化疗疗效的关系[例(%)]

Tab. 1 Composition of general information of patients with advanced NSCLC and its relationship with chemotherapy efficacy [n (%)]

临床特征	例数(n=148)	有效组(n=40)	无效组(n=108)	χ^2	P	
性别	男	71	20(28.17)	51(71.83)	0.090	0.764
	女	77	20(25.97)	57(74.03)		
年龄/岁	<65	84	24(28.57)	60(71.43)	0.235	0.628
	≥ 65	64	16(25.00)	48(75.00)		
吸烟史	有	88	12(13.64)	76(86.36)	19.735	<0.001
	无	60	28(46.67)	32(53.33)		
组织类型	腺癌	115	27(23.48)	88(76.52)	3.293	0.070
	鳞癌	33	13(39.39)	20(60.61)		
TNM 分期	III C 期	11	5(45.45)	6(54.55)	2.046	0.153
	IV A 期	137	35(25.55)	102(74.45)		
肿瘤大小/cm	<3	69	17(24.64)	52(75.36)	0.374	0.541
	≥ 3	79	23(29.11)	56(70.89)		
肿瘤位置	左肺	57	14(24.56)	43(75.44)	0.286	0.593
	右肺	91	26(28.57)	65(71.43)		
淋巴结转移	无	13	4(30.77)	9(69.23)	0.000	0.993
	有	135	36(26.67)	99(73.33)		

2.2 患者化疗疗效及不同疗效患者血浆 cfDNA 水平比较 化疗后,148 例患者中有效组 40 例(PR 8 例、CR 32 例),无效组 108 例,化疗有效率为 27.03%(40/148)。化疗前,两组患者血浆 cfDNA 水平无明显差异($P>0.05$);化疗后,有效组血浆 cfDNA 水平明显低于化疗前及无效组($P<0.05$),无效组血浆 cfDNA 水平与化疗前无明显差异($P>0.05$)(表 2、图 1)。

2.3 化疗前血浆 cfDNA 水平与患者临床特征的关系 以患者化疗前血浆 cfDNA 平均水平 $0.23\text{ ng}\cdot\mu\text{L}^{-1}$ 为界限,将患者分为 $<0.23\text{ ng}\cdot\mu\text{L}^{-1}$ 组($n=59$)和 $\geq 0.23\text{ ng}\cdot\mu\text{L}^{-1}$ 组($n=89$)。结果显示,化疗前血浆 cfDNA 水平与患者吸烟史、肿瘤大小、淋巴结转移相关($P<0.05$),而与性别、年龄、组织类型、TNM 分期、肿瘤位置无关($P>0.05$)(表 3)。

表 2 不同疗效患者血浆 cfDNA 水平比较

Tab. 2 Comparison of plasma cfDNA levels in patients with different therapeutic effects

组别	例数	cfDNA 水平/(ng·μL ⁻¹)		<i>t</i>	<i>P</i>
		化疗前	化疗后		
有效组	40	0.22±0.06	0.12±0.04	8.771	<0.001
无效组	108	0.24±0.07	0.26±0.08	0.026	0.979
<i>t</i>		1.601	10.573		
<i>P</i>		0.111	<0.001		

2.4 化疗前血浆 cfDNA 水平与预后的关系 对 148 例患者随访 24 个月,死亡 101 例,总生存率为 31.76%(47/148)。Kaplan-Meier 生存分析显示,化疗前血浆 cfDNA 水平<0.23 ng·μL⁻¹组患者化疗后 24 个月的生存率为 57.63%(34/59),明显高于化疗前血浆 cfDNA 水平 ≥0.23 ng·μL⁻¹ 组患者 [14.61%(13/89)]; Log-Rank 检验结果显示,两组生存率的差异有统计学意义($\chi^2=25.822, P<0.001$)(图 2)。

表 3 化疗前血浆 cfDNA 水平与患者临床特征的关系[例(%)]

Tab. 3 Relationship between the plasma cfDNA levels before chemotherapy and the clinical parameters of patients [n (%)]

临床特征	例数(n=148)	化疗前血浆 cfDNA 水平		χ^2	<i>P</i>	
		<0.23 ng·μL ⁻¹ 组(n=59)	≥0.23 ng·μL ⁻¹ 组(n=89)			
性别	男	71	28(39.44)	43(60.56)	0.010	0.919
	女	77	31(40.26)	46(59.74)		
年龄/岁	<65 岁	84	30(35.71)	54(64.29)	1.396	0.237
	≥65 岁	64	29(45.31)	35(54.69)		
吸烟史	有	88	20(22.73)	68(77.27)	26.593	<0.001
	无	60	39(65.00)	21(35.00)		
组织类型	腺癌	115	45(39.13)	70(60.87)	0.116	0.733
	非腺癌	33	14(42.42)	19(57.58)		
TNM 分期	ⅢC 期	11	4(36.36)	7(63.64)	0.005	0.941
	ⅣA 期	137	55(40.15)	82(59.85)		
肿瘤大小/cm	<3	69	41(59.42)	28(40.58)	20.621	<0.001
	≥3	79	18(22.78)	61(77.22)		
肿瘤位置	左肺	57	26(45.61)	31(54.39)	1.278	0.258
	右肺	91	33(36.26)	58(63.74)		
淋巴结转移	无	13	7(53.85)	6(46.15)	22.486	<0.001
	有	135	52(57.14)	83(91.21)		

3 讨论

NSCLC 发病率及病死率较高,预后差,对患者

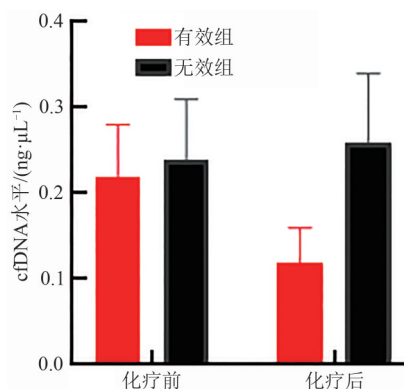


图 1 不同疗效患者血浆 cfDNA 水平差异

Fig. 1 Difference of plasma cfDNA levels in patients with different therapeutic effects

2.5 COX 多因素回归分析患者预后的影响因素 以患者性别、年龄、吸烟史、组织学类型及化疗前血浆 cfDNA 水平为自变量,行 COX 多因素生存分析,结果显示,化疗前 cfDNA 水平是晚期 NSCLC 化疗患者预后的独立影响因素($P<0.05$)(表 4)。

生存质量构成极大威胁^[8-9]。NSCLC 患者以晚期居多,化疗是晚期 NSCLC 的主要治疗方式。本研究显示,晚期 NSCLC 患者化疗有效率为 27.03%,与既往

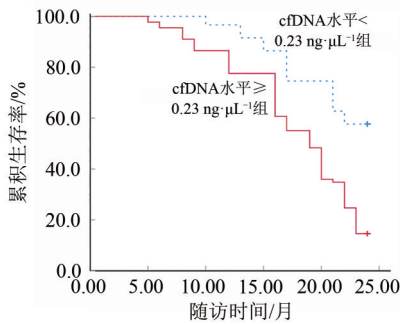


图2 化疗前血浆 cfDNA 水平与晚期 NSCLC 患者预后的关系

Fig. 2 The relationship between the plasma cfDNA levels before chemotherapy and the prognosis of patients with advanced NSCLC

研究报道类似^[10]。另外,以影像学结果评价 NSCLC 患者的治疗效果是临床常用手段,但影像学检查有辐射风险,且费用昂贵,有一定局限性。血浆标志物对恶性肿瘤治疗效果有一定的评估价值,且具有取样便捷、检测快速、重复性好等优点。

cfDNA 是游离于细胞外的 DNA,可反映肿瘤负荷,与血管新生及肿瘤生物学特性相关^[11-12]。研究发现,cfDNA 在胃癌患者血浆中表达上调,具有辅助诊断胃癌的潜在价值,推测可能是由于免疫系统攻击肿瘤细胞,核内 DNA 释放入血,从而引起血液 cfDNA 水平升高,达健康人的 3~5 倍^[13]。此外,cfDNA 在转移性黑色素瘤患者血浆中水平异常,与治疗前肿瘤负荷、总生存率有关,可能是评估转移性黑色素瘤患者的生物学指标^[14]。以上研究表明,异常水平的 cfDNA 可能与多种肿瘤进展关系密切,cfDNA 有利于肿瘤诊断和预后评估。徐晓燕等^[15]检测了 38 例表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变阳性 NSCLC 患者血浆 cfDNA 中的 EGFR 突变情况,结果显示,进展期 NSCLC 患者血浆 cfDNA EGFR 基因突变检出率高于未进展患者,提示动态监测血浆 cfDNA 突变情况有

助于判定 NSCLC 的进展程度。由上可看出,cfDNA 表达异常与 NSCLC 密切相关,但血浆 cfDNA 水平与 NSCLC 患者化疗疗效的相关性尚未见报道,基于此,本研究分析了两者的关系,结果显示,化疗后,有效组血浆 cfDNA 水平明显降低,无效组血浆 cfDNA 水平无明显变化,且有效组血浆 cfDNA 水平明显低于无效组,提示化疗后血浆 cfDNA 水平与晚期 NSCLC 患者的化疗效果有关。此外,化疗后血浆 cfDNA 水平降低,可能对患者预后起积极作用,有待进一步研究证实。张瑞祥等^[16]根据疗效将 14 例接受新辅助化疗的食管鳞癌患者分为化疗有效组及化疗无效组,比较两组在初诊时及新辅助化疗 2 个周期后的血浆 cfDNA 水平,结果与本研究相似,cfDNA 有望成为评估食管鳞癌患者化疗后肿瘤负荷的指标。本研究显示,化疗前 cfDNA 水平与晚期 NSCLC 患者的吸烟史、肿瘤大小、淋巴结转移相关,提示化疗前 cfDNA 水平可能与晚期 NSCLC 患者肿瘤负荷等临床特征关系密切,可能有利于判断患者病情进展。

本研究显示,晚期 NSCLC 患者化疗效果与患者吸烟史、化疗前血浆 cfDNA 水平相关,提示吸烟和化疗前血浆 cfDNA 水平可能与晚期 NSCLC 患者的化疗效果有关。本研究探讨了化疗前血浆 cfDNA 水平与晚期 NSCLC 患者预后的关系,结果显示,血浆 cfDNA 水平 < 0.23 ng·μL⁻¹ 组患者化疗后 24 个月的生存率明显高于化疗前血浆 cfDNA 水平 ≥ 0.23 ng·μL⁻¹ 组,提示晚期 NSCLC 患者化疗前血浆 cfDNA 水平与不良预后相关,cfDNA 具有成为晚期 NSCLC 患者不良预后评估指标的潜力。研究发现,化疗前血浆 cfDNA 水平是晚期 NSCLC 化疗患者预后的独立影响因素,提示化疗前血浆 cfDNA 水平可能影响晚期 NSCLC 化疗患者的预后情况,及时监测血浆 cfDNA 水平有利于评估晚期 NSCLC 患者的预后。

综上所述,化疗前血浆 cfDNA 水平与晚期 NSCLC 患者化疗有效性、预后关系密切,检测化疗

表4 影响晚期 NSCLC 患者预后的 COX 回归分析

Tab. 4 COX regression analysis of the prognosis of patients with advanced NSCLC

影响因素	B	SE	Wald	P	HR	95% CI
年龄	0.075	0.105	0.512	0.474	1.078	0.877~1.324
性别	0.099	0.112	0.780	0.378	1.104	0.886~1.375
吸烟史	0.030	0.101	0.086	0.770	1.030	0.845~1.255
组织学类型	0.124	0.108	1.318	0.251	1.132	0.916~1.399
化疗前血浆 cfDNA 水平	0.613	0.220	7.764	0.005	1.846	1.199~2.841

前血浆 cfDNA 水平有助于评估晚期 NSCLC 患者的预后。但本研究尚未深入探究 cfDNA 在晚期 NSCLC 患者中的作用,后续将增加样本量进行研究。

参考文献

- [1] WANG Q S, WEI S R, XIAO H L. RBBP6 induces non-small cell lung cancer cell proliferation and high expression is associated with poor prognosis [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 2895-2901. DOI: 10.3892/ol.2020.11403.
- [2] WEST H, MCCLEOD M, HUSSEIN M, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): 924-937. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30167-6.
- [3] DONG Y P, ZHANG Y K, ZHANG T Y, et al. Feasibility and efficacy of simultaneous integrated boost intensity-modulated radiation therapy based on MRI-CT fusion in patients with brain metastases of non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2018, 9(23): 4477-4483. DOI: 10.7150/jca.26547.
- [4] TOKITO T, AZUMA K, YAMADA K, et al. Prognostic value of serum tumor markers in patients with stage III NSCLC treated with chemoradiotherapy [J]. *In Vivo*, 2019, 33(3): 889-895. DOI: 10.21873/invivo.11555.
- [5] 万妮娅. 血清 cf-DNA 定量检测对宫颈癌早期辅助诊断及预后判断中的价值[J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(4): 365-367. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2018.04.008.
- [6] ETTINGER D S, AKERLEY W, BORGHAEI H, et al. Non-small cell lung cancer, version 2.2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(6): 645-653; quiz653. DOI: 10.6004/jccn.2013.0084.
- [7] WATANABE H, OKADA M, KAJI Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(13): 2495-2501.
- [8] ŞAHİN S, BATUR Ş, AYDIN Ö, et al. Programmed death-ligand-1 expression in non-small cell lung cancer and prognosis [J]. *Balkan Med J*, 2019, 36(3): 184-189. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2018.2018.0392.
- [9] ANDO T, KAGE H, MATSUMOTO Y, et al. Integrin $\alpha 11$ in

non-small cell lung cancer is associated with tumor progression and postoperative recurrence [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(1): 200-208. DOI: 10.1111/cas.14257.

- [10] 赵琦, 朱鸿静, 陈广业. miR-21 和 miR-15b 在非小细胞肺癌中的表达及其与临床病理特征和化疗疗效的关系[J]. *世界临床药物*, 2018, 39(6): 398-402. DOI: 10.13683/j.wph.2018.06.009.
- [11] PONTI G, MANFREDINI M, TOMASI A. Non-blood sources of cell-free DNA for cancer molecular profiling in clinical pathology and oncology [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 141: 36-42. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.06.005.
- [12] ZAPOROZHCHENKO I A, PONOMARYOVA A A, RYKOVA E Y, et al. The potential of circulating cell-free RNA as a cancer biomarker: challenges and opportunities [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2018, 18(2): 133-145. DOI: 10.1080/14737159.2018.1425143.
- [13] 杨华, 侯静芳. 胃蛋白酶原联合血浆游离 DNA 在早期诊断胃癌中的临床价值[J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(5): 301-305. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2018.05.006.
- [14] VALPIONE S, GREMEL G, MUNDRA P, et al. Plasma total cell-free DNA (cfDNA) is a surrogate biomarker for tumour burden and a prognostic biomarker for survival in metastatic melanoma patients [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 88: 1-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.029.
- [15] 徐晓燕, 阎昭, 王雨萌, 等. PAP 动态监测血浆 cfDNA 在进展期非小细胞肺癌患者治疗中的应用[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(2): 83-87. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2018.02.977.
- [16] 张瑞祥, 李印, 刘先本, 等. 食管鳞癌患者血浆 cfDNA 水平与新辅助化疗和临床病理特征的关系[J]. *河南医学研究*, 2019, 28(22): 4041-4045. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2019.22.003.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 邓成凤. 晚期非小细胞肺癌患者血浆 cfDNA 浓度与化疗有效性及生存预后的相关性研究[J]. *肿瘤药学*, 2023, 13(2): 214-219. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.14.

Cite this article as: DENG Chengfeng. Study on the relationship of the plasma cfDNA levels with the efficacy of chemotherapy and the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(2): 214-219. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.14.